

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

(article 18 et règles 43 et 44 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire DPH 032	POUR SUITE A DONNER voir la notification de transmission du rapport de recherche internationale (formulaire PCT/ISA/220) et, le cas échéant, le point 5 ci-après	
Demande internationale n° PCT/IB 99/ 01670	Date du dépôt international(jour/mois/année) 13/10/1999	(Date de priorité (la plus ancienne) (jour/mois/année) 14/10/1998
Déposant DEBIOPHARM S.A. et al.		

Le présent rapport de recherche internationale, établi par l'administration chargée de la recherche internationale, est transmis au déposant conformément à l'article 18. Une copie en est transmise au Bureau international.

Ce rapport de recherche internationale comprend 2 feuilles.

☒ Il est aussi accompagné d'une copie de chaque document relatif à l'état de la technique qui y est cité.

1. Base du rapport

a. En ce qui concerne la **langue**, la recherche internationale a été effectuée sur la base de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée, sauf indication contraire donnée sous le même point.

☐ la recherche internationale a été effectuée sur la base d'une traduction de la demande internationale remise à l'administration.

b. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acides aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), la recherche internationale a été effectuée sur la base du listage des séquences :

☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.

☐ déposée avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.

☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.

☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.

☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences présenté par écrit et fourni ultérieurement ne vas pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.

☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous forme déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences présenté par écrit, a été fournie.

2. ☐ Il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (voir le cadre I).

3. ☐ Il y a absence d'unité de l'invention (voir le cadre II).

4. En ce qui concerne le **titre**,

☒ le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant.

☐ Le texte a été établi par l'administration et a la teneur suivante:

5. En ce qui concerne l'**abrégi**,

☒ le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant

☐ le texte (reproduit dans le cadre III) a été établi par l'administration conformément à la règle 38.2b). Le déposant peut présenter des observations à l'administration dans un délai d'un mois à compter de la date d'expédition du présent rapport de recherche internationale.

6. La figure des **dessins** à publier avec l'abrégi est la Figure n°

☐ suggérée par le déposant.

☐ parce que le déposant n'a pas suggéré de figure.

☐ parce que cette figure caractérise mieux l'invention.

☒ Aucune des figures n'est à publier.

This Page Blank (uspto)

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

REC'D 22 JAN 2001

WIPO

PCT

RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)



Référence du dossier du déposant ou du mandataire DPH 032	POUR SUITE A DONNER voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416)	
Demande internationale n° PCT/IB99/01670	Date du dépôt international (jour/mois/année) 13/10/1999	Date de priorité (jour/mois/année) 14/10/1998
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB A61K31/28		
Déposant DEBIOPHARM S.A. et al.		

- Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.
- Ce RAPPORT comprend 4 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.
 - ☒ Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).

Ces annexes comprennent 4 feuilles.

- Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants:

- I ☒ Base du rapport
- II ☐ Priorité
- III ☐ Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
- IV ☐ Absence d'unité de l'invention
- V ☒ Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
- VI ☐ Certains documents cités
- VII ☒ Irrégularités dans la demande internationale
- VIII ☐ Observations relatives à la demande internationale

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 15/05/2000	Date d'achèvement du présent rapport 18.01.2001
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international:  Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Fonctionnaire autorisé Didelon, F N° de téléphone +49 89 2399 7332 

This Page Blank (uspto)

**RAPPORT D'EXAMEN
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/IB99/01670

I. Base du rapport

1. Ce rapport a été rédigé sur la base des éléments ci-après (*les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées dans le présent rapport comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications (règles 70.16 et 70.17).*) :

Description, pages:

1,3-8	version initiale	
2,2a	reçue(s) avec télécopie du	09/01/2001

Revendications, N°:

1-9	reçue(s) avec télécopie du	09/01/2001
-----	----------------------------	------------

Dessins, feuilles:

1/6-6/6	version initiale
---------	------------------

2. En ce qui concerne la **langue**, tous les éléments indiqués ci-dessus étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.

Ces éléments étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue suivante: , qui est :

- ☐ la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale (selon la règle 23.1(b)).
- ☐ la langue de publication de la demande internationale (selon la règle 48.3(b)).
- ☐ la langue de la traduction remise aux fins de l'examen préliminaire internationale (selon la règle 55.2 ou 55.3).

3. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acide aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), l'examen préliminaire internationale a été effectué sur la base du listage des séquences :

- ☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
- ☐ déposé avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.
- ☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences Présenté par écrit, a été fournie.

This Page Blank (uspto)

**RAPPORT D'EXAMEN
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/IB99/01670

4. Les modifications ont entraîné l'annulation :

- ☐ de la description, pages :
- ☐ des revendications, n^{os} :
- ☐ des dessins, feuilles :

5. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

(Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1 et annexée au présent rapport)

6. Observations complémentaires, le cas échéant :

V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration

Nouveauté	Oui : Revendications 1-9
	Non : Revendications
Activité inventive	Oui : Revendications 1-9
	Non : Revendications
Possibilité d'application industrielle	Oui : Revendications 1-9
	Non : Revendications

2. Citations et explications
voir feuille séparée

VII. Irrégularités dans la demande internationale

Les irrégularités suivantes, concernant la forme ou le contenu de la demande internationale, ont été constatées :
voir feuille séparée

This Page Blank (uspto)

Concernant le point V:

1. Les revendications 1-9 déposées avec la télécopie du 09.01.2001 sont conformes aux exigences de l'Article 19(2) PCT et n'introduisent pas de matière nouvelle.
2. Il est fait référence au document suivant:

D1: WO 96 04904 A (DEBIOPHARM) 22 février 1996 (1996-02-22) cité dans la demande

3. L'objet des revendications de la présente demande apparaît comme nouveau, implique une activité inventive et est susceptible d'application industrielle (Article 33 PCT).

Le document D1 révèle une préparation pharmaceutique d'oxaliplatine en solution, pouvant être contenue dans une poche souple (voir page 5, ligne 16).

La revendication 1 de la présente demande précise la nature de cette poche souple. Le fait que la dite poche souple soit en plastique, et pour les couches internes en contact avec la préparation, le dit plastique ne devant pas être du PVC entraîne une plus grande stabilité de la préparation pharmaceutique qui n'est alors pas altérée, puisque l'oxaliplatine ne se trouve pas au contact des atomes de chlore du PVC.

De plus, l'utilisation d'autres matériaux que le PVC confère une meilleure étanchéité à la poche souple, et permet son utilisation immédiate, sans autres manipulations (voir la description page 8, lignes 24-31).

Ces aspects n'étant pas révélés ni suggérés dans l'art antérieur, l'objet des revendications est considéré comme nouveau et implique une activité inventive.

Concernant le point VII:

Il est fait référence à un dessin 8 dans la description, page 7, ligne 10. Cependant ce dessin n'apparaît pas dans la demande.

This Page Blank (uspto)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference DPH 032	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/IB99/01670	International filing date (day/month/year) 13 October 1999 (13.10.99)	Priority date (day/month/year) 14 October 1998 (14.10.98)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 31/282, 33/24, 9/08, 31/555		
Applicant DEBIOPHARM S.A.		

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>4</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of <u>4</u> sheets.</p>	
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input checked="" type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p>	

Date of submission of the demand 15 May 2000 (15.05.00)	Date of completion of this report: 18 January 2001 (18.01.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

This Page Blank (uspto)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/IB99/01670

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:
pages _____ 1,3-8 _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____ 2,2a _____, filed with the letter of _____ 09 January 2001 (09.01.2001)
- ☒ the claims:
pages _____, as originally filed
pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
pages _____, filed with the demand
pages _____ 1-9 _____, filed with the letter of _____ 09 January 2001 (09.01.2001)
- ☒ the drawings:
pages _____ 1/6-6/6 _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

This Page Blank (uspto)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/IB 99/01670

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-9	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-9	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-9	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

1. Claims 1-9 submitted with the facsimile of 9 January 2001 meet the requirements of PCT Article 19(2) and do not add new material.

2. Reference is made to the following document:

D1: WO-A-96/04904 (DEBIOPHARM) 22 February 1996
(1996-02-22) cited in the application.

3. The subject matter of the claims of the present application appears to be novel, to involve an inventive step and to be industrially applicable (PCT Article 33).

Document D1 discloses a pharmaceutical preparation of an oxaliplatinum solution, which can be contained in a flexible pouch (see page 5, line 16).

Claim 1 of the present invention specifies the nature of said flexible pouch. The fact that said flexible pouch is made of plastic, and that, for the inner layers in contact with the preparation, said plastic should not be PVC, leads to greater stability of the pharmaceutical preparation which is thus not adulterated, since the oxaliplatinum is not

This Page Blank (uspto)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/IB 99/01670

in contact with PVC chlorine atoms. Moreover, using materials other than PVC confers improved liquid-tightness on the flexible pouch and enables it to be used immediately, without other modifications (see description, page 8, lines 24-31).

Since these aspects have not been disclosed in or suggested by the prior art, the subject matter of the claims is considered to be novel and to involve an inventive step.

This Page Blank (uspto)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/IB 99/01670

VII. Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

Reference is made to a drawing 8 in the description, page 7, line 10. However, said drawing does not appear in the application.

This Page Blank (uspto)

5 This pharmaceutical preparation was stored in bottles made of neutral glass for pharmaceutical use under an inert gas atmosphere. However, such bottle packages, although appropriate for long-term storage of the pharmaceutical preparation, are unsuitable for containing this preparation during administration by perfusion.

10 Flexible bags consisting of a material based on polyvinylchloride (PVC) are used during perfusion procedures of liquid preparations of platinum complexes other than oxaliplatinum, such as cisplatin or carboplatin.

15 However, and in contrast to what has been observed for liquid preparations of cisplatin and carboplatin, it has been found that particularly because of their greater chemical sensitivity, pharmaceutical preparations of oxaliplatinum in aqueous solution cannot tolerate being in contact with PVC-based materials, nor can they be transported and/or stored in containers, especially flexible bags, based on these materials.

20 The aim of the present invention is to provide liquid pharmaceutical preparations of oxaliplatinum that can not only be stored for a long period of time without any detectable loss of quality but can also be used in particular for perfusion procedures without any need for the nursing personnel to perform an operation to decant
25 liquid pharmaceutical preparations.

30 For this purpose, the present invention concerns a liquid pharmaceutical preparation of oxaliplatinum as defined in Claim 1. The various embodiments are as defined in Claims 2 to 10.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

5 Claims:

- 1) Pharmaceutical preparation of oxaliplatinum in liquid form and contained in an impervious flexible bag for medical use.
- 10 2) Pharmaceutical preparation of oxaliplatinum according to Claim 1, wherein said flexible bag is made of a plastic material.
- 3) Pharmaceutical preparation of oxaliplatinum according to one of the foregoing Claims, wherein the envelope of said bag has a multi-layer structure.
- 15 4) Pharmaceutical preparation of oxaliplatinum according to one of the foregoing Claims, wherein the liquid solution of oxaliplatinum is in contact with an internal layer of said envelope consisting of a polypropylene material.
- 20 5) Pharmaceutical preparation of oxaliplatinum according to one of the foregoing Claims, wherein the concentration of oxaliplatinum in the pharmaceutical preparation is between 1 and 8 mg/ml.
- 25 6) Pharmaceutical preparation of oxaliplatinum according to Claim 5, wherein said concentration is between 1 and 5 mg/ml.
- 7) Pharmaceutical preparation of oxaliplatinum according to one of the foregoing Claims, wherein said flexible bag consists of two welded sheets of multi-layer sheet material comprising one film of the polyamide of 11-amino-undecanoic acid bonded by at least one of its surfaces to a film of polypropylene by the use of a polyolefine film, the polypropylene films forming the internal wall of the sealed flexible bag.
- 30 8) Pharmaceutical preparation of oxaliplatinum according to one of the foregoing Claims, wherein said flexible bag is multi-compartmented.
- 35

THIS PAGE BLANK (USPTO)

- 9) Pharmaceutical preparation of oxaliplatinum according to Claim 8,
5 wherein the multi-compartments are defined in such a way as to allow the dosing of a ready-for-use preparation.

- 10) Pharmaceutical preparation of oxaliplatinum according to one of the foregoing Claims, wherein said solution has a pH of 4.5 to 6.0, an oxaliplatinum
10 concentration in the preparation of at least 95 % of the initial concentration, and a clear, colourless appearance free from precipitate after storage for a pharmaceutically acceptable period.

THIS PAGE BLANK (USPTO)



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁷ : A61K 31/28, 33/24, 9/08	A2	(11) Numéro de publication internationale: WO 00/21527 (43) Date de publication internationale: 20 avril 2000 (20.04.00)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/IB99/01670 (22) Date de dépôt international: 13 octobre 1999 (13.10.99) (30) Données relatives à la priorité: 2067/98 14 octobre 1998 (14.10.98) CH (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): DEBIO-PHARM S.A. [CH/CH]; 17, rue des Terreaux, CH-1000 Lausanne 9 (CH). (72) Inventeur; et (75) Inventeur/Déposant (US seulement): MAUVERNAY, Roland-Yves [CH/CH]; 17, rue des Terreaux, CH-1000 Lausanne 9 (CH).		(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Publiée <i>Sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport.</i>
(54) Title: OXALIPLATINUM PREPARATION PACKAGING (54) Titre: CONDITIONNEMENT D'UNE PREPARATION D'OXALIPLATINE (57) Abstract <p>The invention concerns a liquid pharmaceutical preparation of oxiplatinum packaged in a container, preferably in a sealed soft bag for medical use. The liquid preparation of oxiplatinum can advantageously be presented in the form of a bag with several compartments containing doses of a ready-to-use solution.</p> (57) Abrégé <p>La présente invention se rapporte à une préparation pharmaceutique liquide d'oxaliplatine conditionnée en récipient, de préférence dans une poche souple étanche à usage médical. La préparation liquide d'oxaliplatine peut se présenter avantageusement sous la forme de poche multicompartimentée permettant le dosage d'une solution prête à l'emploi.</p>		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

Conditionnement d'une préparation d'oxaliplatine

La présente invention concerne une préparation pharmaceutique d'oxaliplatine conditionnée en récipient, de préférence dans une poche
5 souple étanche à usage médical.

Le complexe optiquement actif du platine cis-oxalato(trans-1,2-diaminocyclohexane)platine (II) est connu sous la dénomination commune internationale (DCI) de "oxaliplatine" pour posséder des propriétés anti
10 tumorales et sa préparation a été décrite dans le brevet US 4,169,846.

L'oxaliplatine, comme d'autres complexes du platine tels que le cisplatine ou le carboplatine, est utilisé en tant qu'agent anti néoplasique cytotatique pour le traitement thérapeutique de divers types de cancers.
15 Parmi ceux-ci, on peut citer entre autres le cancer du colon, celui des ovaires, des voies respiratoires supérieures ou les cancers épidermoïdes, ainsi que les tumeurs à cellules germinales (testicules, médiastin, glande pinéale, etc...). L'utilisation de l'oxaliplatine est particulièrement appropriée pour le traitement des cancers du colon résistant aux
20 pyrimidines, ceux du poumon à petites cellules, des lymphomes non Hodgkiniens, des cancers du sein, des cancers des voies aérodigestives supérieures, des mélanomes malins, des hépatocarcinomes, des cancers urothéliaux, ceux de la prostate, etc.

25 La demande internationale WO 96/04904 décrit une préparation pharmaceutique d'oxaliplatine en solution aqueuse. Cette préparation présente l'avantage d'obtenir une solution injectable d'oxaliplatine prête à l'emploi, plus simple et plus sûre à utiliser et moins coûteuse à fabriquer qu'une préparation à partir d'un lyophilisat. Elle présente une pureté
30 chimique (pas de racémisation) et une activité thérapeutique équivalente ou supérieure à celles obtenues à partir d'un lyophilisat reconstitué.

Cette préparation pharmaceutique a été conservée dans des flacons en verre neutre pour usage pharmaceutique sous atmosphère d'un gaz inerte. Cependant, de tels flaconnages, s'ils sont appropriés pour la conservation sur une longue période de la préparation pharmaceutique, ne le sont pas pour contenir cette préparation lors d'une administration par perfusion.

Lors d'opérations de perfusion de préparations liquides de complexes du platine autres que l'oxaliplatine tels que le cisplatine ou le carboplatine, on utilise des poches souples constituées d'un matériau à base de chlorure de polyvinyle (PVC).

Toutefois, et contrairement à ce qui a été observé pour des préparations liquides de cisplatine et de carboplatine, il s'est avéré que, du fait en particulier d'une sensibilité chimique plus accrue, les préparations pharmaceutiques d'oxaliplatine en solution aqueuse ne peuvent se trouver au contact de matériaux à base de PVC, ni être transportées et/ou conservées au sein de récipients, en particulier des poches souples, à base de ces matériaux.

Le but de la présente invention est de mettre à disposition des préparations liquides pharmaceutiques d'oxaliplatine qui puissent être non seulement conservées au cours d'une longue période de temps sans qu'aucune perte de qualité ne puisse être constatée, mais également qui puissent être utilisées en particulier pour des opérations de perfusion sans qu'aucune opération de transvasement des préparations liquides pharmaceutiques ne soit à effectuer par le personnel soignant.

A cet effet, la présente invention concerne une préparation liquide pharmaceutique d'oxaliplatine telle que définie à la revendication 1. Les différentes variantes d'exécution sont telles que définies aux revendications 2 à 10.

L'invention sera présentée ci-après à l'aide du dessin dans lequel

- la Fig. 1 représente une vue en coupe de l'enveloppe de la poche souple utilisée dans l'invention;
- 5 - la Fig. 2 représente une vue en coupe de la poche souple utilisée dans l'invention;
- la Fig. 3 représente un diagramme comparatif de la perméabilité à l'eau en phase liquide entre, d'une part, le PVC et, d'autre part, un matériau approprié pour constituer l'enveloppe de la poche souple utilisée dans
- 10 l'invention, avant et après une opération de stérilisation;
- la Fig. 4 représente un diagramme comparatif de la perméabilité à l'eau en phase vapeur de différents matériaux appropriés pour constituer l'enveloppe de la poche souple utilisée dans l'invention, avant et après une opération de stérilisation;
- 15 - la Fig. 5 représente un diagramme comparatif de la perméabilité à l'oxygène de différents matériaux appropriés pour constituer l'enveloppe de la poche souple utilisée dans l'invention, avant et après une opération de stérilisation;
- la Fig. 6 représente la variation du pH au cours du temps d'une
- 20 préparation selon l'invention; et
- la Fig 7 représente la variation du pH au cours du temps d'une solution pharmaceutique liquide d'oxaliplatine conservée dans un flacon en verre sous atmosphère d'un gaz inerte.

25 La préparation pharmaceutique d'oxaliplatine selon la présente invention est conservée, puis utilisée directement, dans une poche souple et flexible réalisée à partir de matériaux plastiques choisis parmi les polyéthylènes (PE), les polypropylènes (PP), les polyacétates d'éthyle et vinyle, les polyamides (PA), les poly-isobutyles (PIB). Le latex peut

30 également être utilisé.

Telle que représentée à la Fig. 1, l'enveloppe de la poche a de préférence une structure multicouche. De préférence encore, la couche interne qui se trouve au contact direct de la préparation pharmaceutique est constituée de PP, la couche externe ou les couches éventuelles
5 intermédiaires pouvant être constituée de l'un quelconque des plastiques mentionnés précédemment. La couche externe ou les couches éventuelles intermédiaires peuvent même être constituées de PVC, l'oxaliplatine ne se trouvant pas au contact direct de ce matériau.

10 Telle que représentée à la Fig 2, et selon une forme particulière de réalisation de l'invention, la poche souple peut être constituée de feuilles soudées de matériaux multicouches. De préférence, la poche souple peut être constituée par au moins deux feuilles soudées entre elles. On
15 préférera plus particulièrement encore que cette poche puisse être constituée de deux feuilles soudées de matériaux multicouches en feuille comprenant un film de l'acide 11-amino-undécanoïque (PA 11) lié par l'une au moins de ses faces à un film de PP au moyen d'un film de polyoléfine, les films de PP formant la paroi interne de la poche souple étanche.

20

La poche souple de l'invention est de préférence constituée en un matériau constitué à 70 % de PP et 30 % de PA 11 et communément appelé V90.

25

Il a été constaté de manière surprenante, au cours d'une étude physico-chimique menée avant et après opération de stérilisation et comparant les propriétés de perméabilité à l'eau en phase liquide d'enveloppes de poches souples constituées, d'une part, de PVC, d'autre
part, de V90, que les poches constituées à base du matériau V90
30 constituent une excellente barrière à la perte d'eau en général due à l'évaporation. Cette caractéristique ne se retrouve pas dans les poches classiques en PVC, ni même dans celles utilisant le PVC comme

constituant de la couche interne. Les résultats de cette étude sont schématisés par le diagramme de la Fig. 3.

5 Au cours d'une seconde étude comparant les propriétés de perméabilité à l'eau en phase vapeur du PVC et de différents matériaux constituant les poches souples utilisées pour l'invention, le matériau V90 s'est avéré être le plus étanche comme le montre le diagramme de la Fig. 4.

10 De telles propriétés d'étanchéité à l'eau sous ses deux formes liquide et gazeuse sont extrêmement importantes pour envisager l'utilisation d'un tel matériau pour la constitution des poches souples utilisées pour l'invention. En effet, les pertes quasiment nulles en eau garantissent la conservation d'une concentration quasiment constante au cours du temps des préparations pharmaceutiques en oxaliplatine.

15 L'emballage excessif de l'enveloppe de la poche utilisée pour l'invention est alors inutile.

20 L'étanchéité du matériau V90 vis-à-vis de l'oxygène a également été étudiée et comparée à celle du PVC et elle s'est avérée être bien d'un niveau très supérieur. Les résultats de cette étude comparative sont schématisés sur le diagramme de la Fig. 5.

25 Cette propriété d'étanchéité à l'oxygène est très importante considérant la sensibilité de l'oxaliplatine aux produits oxydants, les produits de dégradation générés au cours d'une telle oxydation étant en général inactifs du point de vue pharmacologique et peuvent être même toxiques pour l'organisme. Cette qualité est tout à fait appropriée lors de l'utilisation de poche souple qui ont l'avantage, par rapport aux flacons en verre, de ne pas requérir de la présence d'atmosphère de gaz inerte.

Le matériau V90, offre également l'avantage du point de vue écologique d'être recyclé et d'être utilisé sous une autre forme, ce qui n'est pas le cas avec le PVC.

5 Un autre intérêt d'utiliser les matériaux mentionnés précédemment, et particulièrement le PP (V90), réside dans la possibilité de faire des soudures étanches très simples. Ainsi on peut obtenir des poches planes comportant des compartiments. Cette caractéristique n'est pas réalisable avec un matériau en PVC qui nécessite l'utilisation de connecteurs pour la
10 communication entre les différents compartiments. Ces connecteurs sont malheureusement sources de fuites, ce qui n'est pas constaté dans le cas de poches en PP (V90).

Ces compartiments peuvent être multiples de manière à permettre
15 le mélange de différentes solutions. Ces compartiments peuvent contenir la solution déjà prête à l'emploi, à la bonne dose, et qui peut être prélevée ou utilisée directement par le personnel médical sans risque d'erreur.

Les matériaux mentionnés précédemment, et particulièrement le PP
20 (V90), présentent également l'avantage de mieux supporter les hautes températures. Ceci est particulièrement intéressant lors de la stérilisation de poches souples contenant une solution d'oxaliplatine par autoclave. Cette stérilisation est bien plus facile car en augmentant la température on peut ainsi diminuer le temps d'exposition.

25

La solution liquide d'oxaliplatine contenue dans ces poches a de préférence une concentration comprise entre 1 et 8 mg/ml. Selon une forme particulière de l'invention, la concentration d'oxaliplatine est comprise entre 1 et 5 mg/ml présentant un pH compris entre 4 et 7,
30 idéalement entre 4,5 et 6. La teneur en oxaliplatine dans la préparation selon une forme particulière de l'invention contient au moins 95 % de la

teneur initiale et présente un aspect limpide incolore exempt de précipité après conservation pendant une durée pharmaceutiquement acceptable.

- Une étude de la stabilité de la solution liquide d'oxaliplatine (Tanaka K.K. lot LO 92 TO 34) a été réalisée. Pour cela, des poches 100 ml constituées en PA 11/PP 60/140 et de dimension 13,0 x 12,5 cm ont été employées. Les poches contenaient 200 mg d'oxaliplatine à la concentration de 2 mg/ml, soit 100 ml de solution liquide d'oxaliplatine par poche. Cette étude a été réalisée sur un total de 12 semaines suivant le plan d'échantillonnage figurant au dessin 8. Les poches ont été soumises à des conditions de conservation dites accélérées à une température de 40° C et à une humidité relative (HR) de 75 %.

- Les résultats de cette étude de stabilité accélérée sont rassemblés dans le tableau 1.

Cinétique Paramètres	S0	S1	S2	S3	S4	S5	S12	6 mois	12 mois
Aspect de la solution	Incolore limpide	Incolore limpide	Incolore limpide	Incolore limpide	Incolore limpide	Incolore limpide	Incolore limpide	Incolore limpide	Incolore limpide
Dosage L-OHP/standard (%)	99,7	100,1	100,0	100,9	99,3	97,7	99,3	98,9	98,5
Dosage acide oxalique (%)	< 0,1 %	< 0,1 %	< 0,1 %	< 0,1 %	< 0,1 %	< 0,1 %	< 0,1 %	< 0,1 %	< 0,1 %
Impuretés apparentées (%)	0,10	0,60	0,50	0,50	0,48	0,45	0,40	0,5	0,6
pH	5,56	5,10	5,24	5,22	nM	5,23	5,35	5,20	5,30

NM = Nom mesuré

20

De manière surprenante, la solution liquide d'oxaliplatine conditionnée en poche souple est stable pendant une période allant sur une période bien au-delà de trois mois, et même au-delà de six mois.

Etonnamment, cette solution liquide d'oxaliplatine conditionnée en poche apparaît rester stable pendant au moins un an.

5 L'aspect de la solution a été suivi sur douze mois et a montré à notre grande surprise une limpidité et une absence de coloration sur toute cette période. L'analyse de dosages a été effectuée par chromatographie liquide à haute pression (CLHP ou HPLC).

10 En ce qui concerne le dosage d'oxaliplatine, on obtient une quantité déclarée comprise entre 95 et 105 % en prenant compte de la limite de résolution du système. Pour ce qui est du dosage d'acide oxalique, la limite maximale est de 0,5 % par méthode HPLC.

15 De la même manière on détermine un pourcentage d'impuretés apparentées maximal de 2 %.

La Fig. 6 montre l'évolution du pH sur 12 semaines. Ce pH est compris entre 4,7 et 5,9 et varie très peu avec le temps, ce qui prouve bien que la solution d'oxaliplatine reste stable dans ce type de poche. Ce
20 système présente une stabilité analogue à celle observée pour une solution d'oxaliplatine soumise aux mêmes conditions et conditionnée en flacon de verre comme le montre la Fig. 7.

Tous les résultats précédents convergent pour montrer que des
25 préparations pharmaceutiques d'oxaliplatine peuvent être conservées, sans qu'aucune dégradation chimique de l'oxaliplatine ne soit observée, sur une longue période dans des poches souples, à partir du moment où elle ne se trouve pas au contact direct d'un matériau à base de PVC. De telles préparations, du fait de la souplesse des matériaux constituant les
30 poches, se trouvent être prêtes à être utilisées pour des opérations de transfusion sans qu'aucune opération de transvasement soit nécessaire.

Revendications

- 1) Préparation pharmaceutique d'oxaliplatine, caractérisée en ce qu'elle se
5 trouve sous forme liquide et en ce qu'elle est contenue dans une poche
souple étanche à usage médical.
- 2) Préparation pharmaceutique d'oxaliplatine selon la revendication 1,
caractérisée en ce que ladite poche souple est en matière plastique.
10
- 3) Préparation pharmaceutique d'oxaliplatine selon l'une des
revendications précédentes, caractérisée en ce que l'enveloppe de ladite
poche a une structure multicouche.
- 15 4) Préparation pharmaceutique d'oxaliplatine selon l'une des
revendications précédentes, caractérisée en ce que la solution liquide
d'oxaliplatine se trouve au contact d'une couche interne de ladite
enveloppe constituée en un matériau polypropylène.
- 20 5) Préparation pharmaceutique d'oxaliplatine selon l'une des
revendications précédentes, caractérisée en ce que la concentration
en oxaliplatine de la préparation pharmaceutique est comprise
entre 1 et 8 mg/ml.
- 25 6) Préparation pharmaceutique d'oxaliplatine selon la revendication 5,
caractérisée en ce que ladite concentration est comprise entre 1 et 5
mg/ml.
- 30 7) Préparation pharmaceutique d'oxaliplatine selon l'une des
revendications précédentes, caractérisée en ce que cette poche souple
est constituée de deux feuilles soudées de matériau multicouche en
feuille comprenant un film de polyamide de l'acide 11-amino-un-

décanoïque lié par l'une au moins de ses faces à un film de polypropylène au moyen d'un film de polyoléfine, les films de polypropylène formant la paroi interne de la poche souple étanche.

- 5 8) Préparation pharmaceutique d'oxaliplatine selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que cette poche souple est multi compartimentée.
- 9) Préparation pharmaceutique d'oxaliplatine selon la revendication 8
10 caractérisée en ce que les multi compartiments sont définis de manière à permettre le dosage d'une préparation prête à l'emploi.
- 10) Préparation pharmaceutique d'oxaliplatine selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que cette solution
15 présente un pH de 4,5 à 6, une teneur en oxaliplatine dans la préparation d'au moins 95 % de la teneur initiale, ainsi qu'un aspect limpide incolore exempt de précipité après conservation pendant une durée pharmaceutiquement acceptable.

FIG. 1

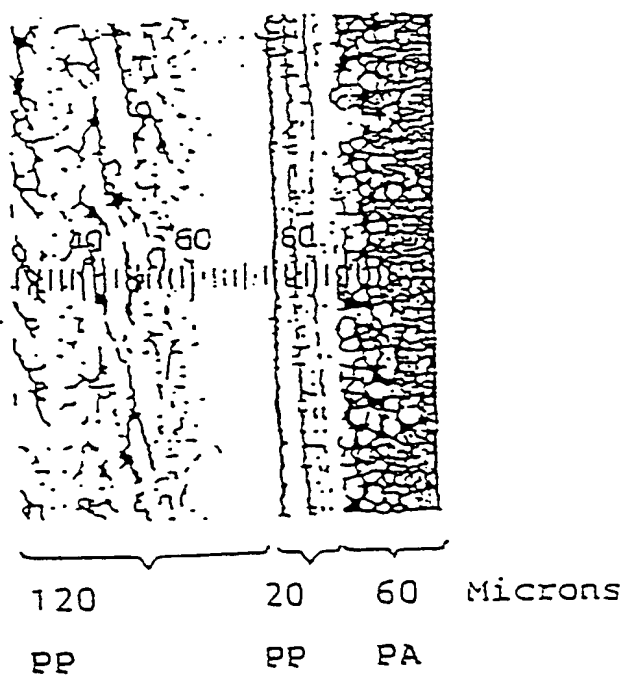
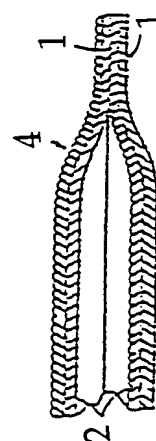
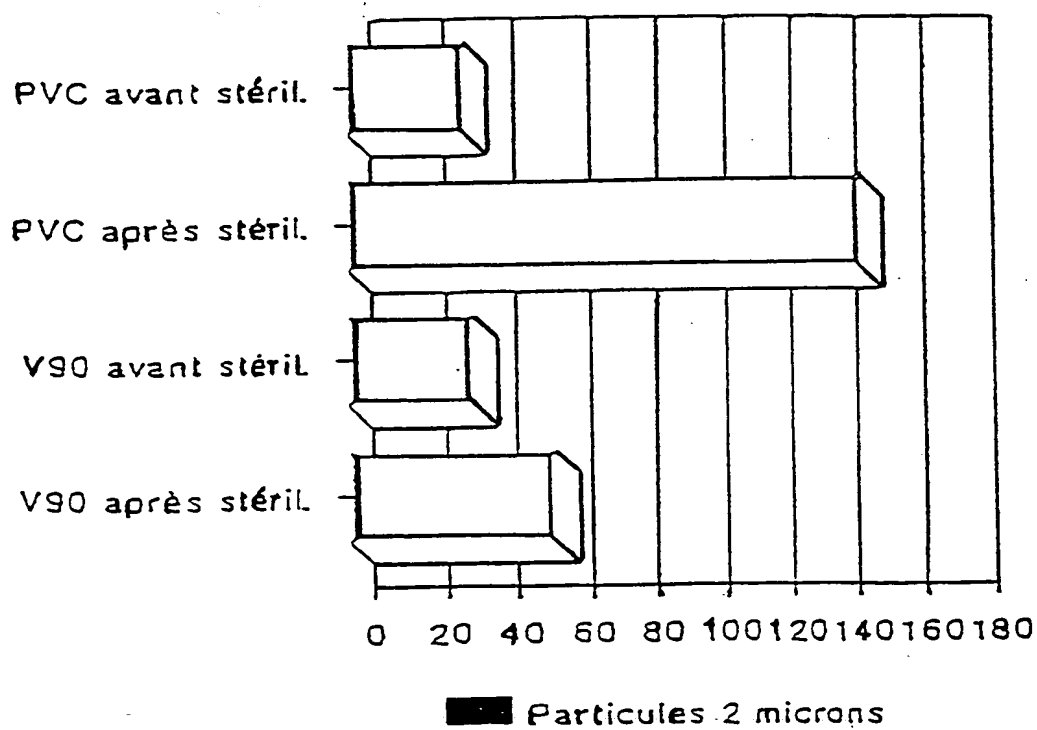


FIG. 2



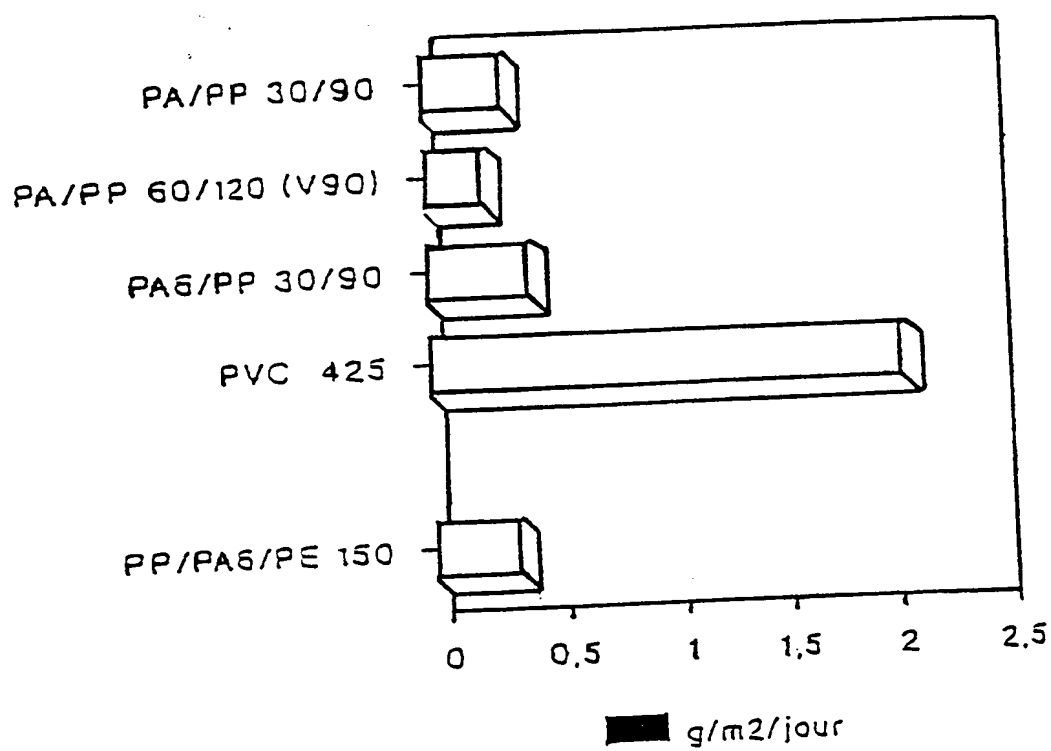
This Page Blank (uspto)

FIG. 3



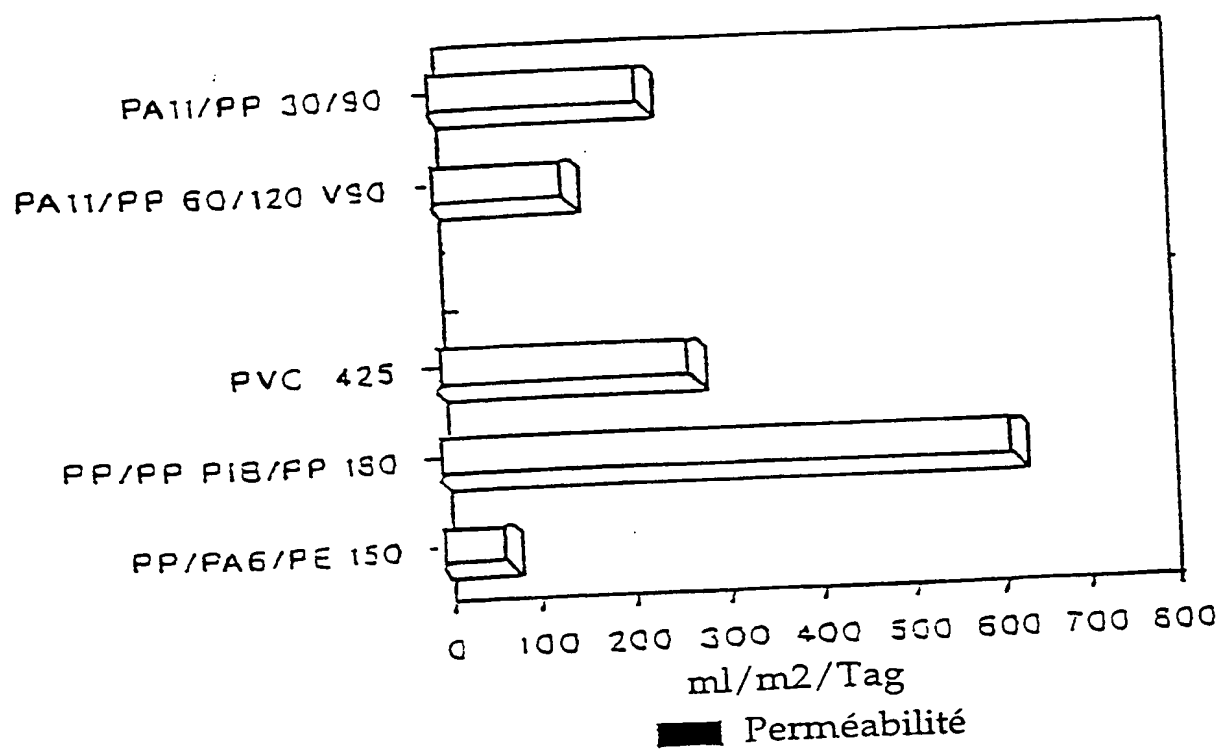
This Page Blank (uspto)

FIG. 4



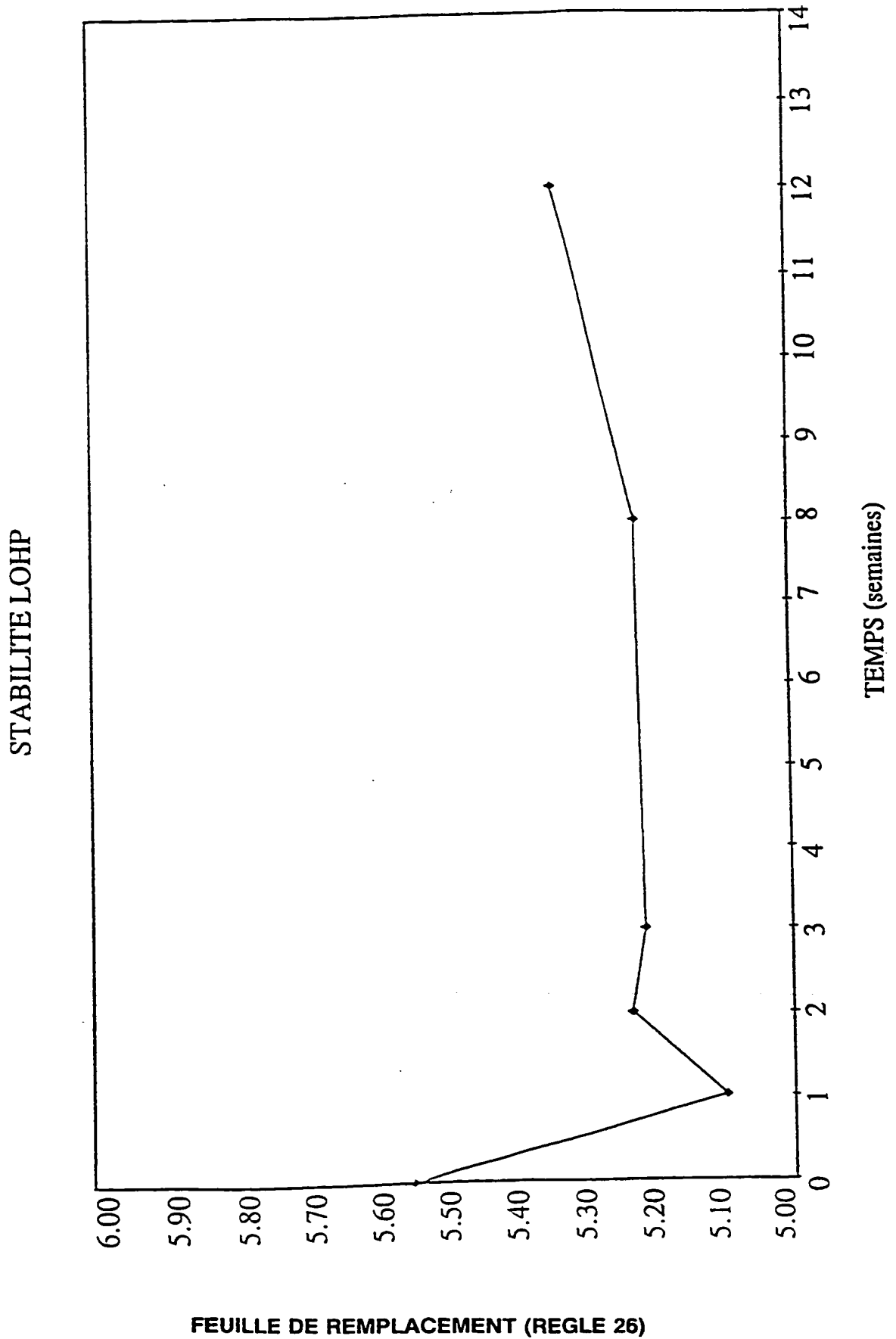
This Page Blank (uspto)

FIG. 5



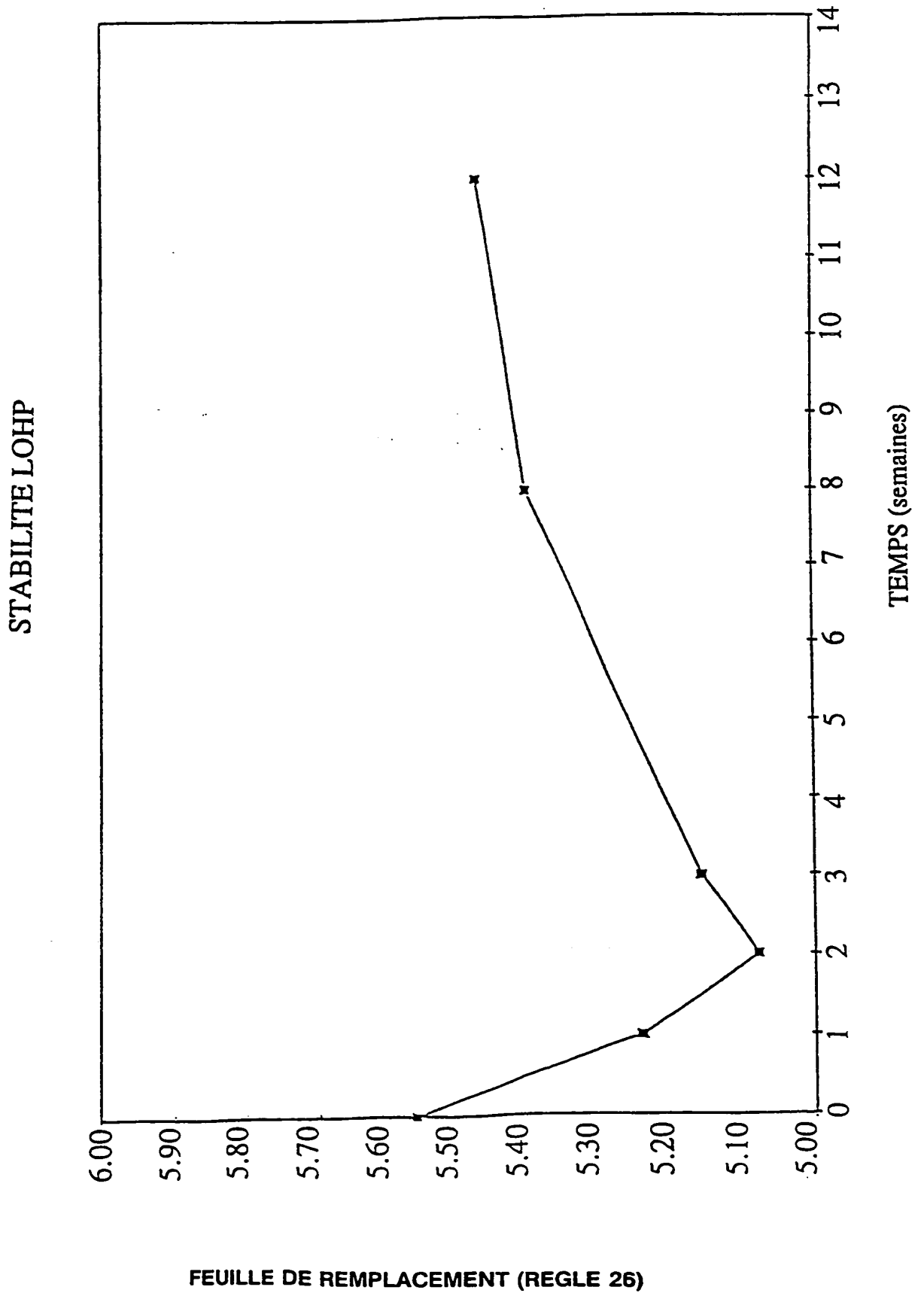
This Page Blank (uspto)

FIG. 6



This Page Blank (uspto)

FIG. 7



This Page Blank (uspto)

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem. internationale No

PCT/IB 99/01670

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 A61K31/282 A61K33/24 A61K9/08 A61K31/555

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 96 04904 A (DEBIOPHARM) 22 février 1996 (1996-02-22) cité dans la demande revendications 1-5,8	1,5,6,10
X,P	WO 99 43355 A (SANOFI) 2 septembre 1999 (1999-09-02) revendications 1,9-12,15-19,26,27 page 8, ligne 1 - ligne 3 page 9, ligne 12 - ligne 14	1,5,6,10
A	WO 98 39009 A (SANOFI) 11 septembre 1998 (1998-09-11) revendications	1-10

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

17 avril 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

25/04/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Scarponi, U

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

internationale No

PCT/IB 99/01670

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9604904 A	22-02-1996	AU 2989695 A	07-03-1996
		BR 9508554 A	25-11-1997
		CA 2196922 A	22-02-1996
		CZ 9700379 A	11-06-1997
		EP 0774963 A	28-05-1997
		JP 10508289 T	18-08-1998
		US 5716988 A	10-02-1998
WO 9943355 A	02-09-1999	AU 2632499 A	15-09-1999
		EP 0943331 A	22-09-1999
WO 9839009 A	11-09-1998	AU 6178198 A	22-09-1998
		HR 980095 A	31-12-1998
		NO 994330 A	25-10-1999
		ZA 9801609 A	08-12-1998

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. Application No

PCT/IB 99/01670

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/282 A61K33/24 A61K9/08 A61K31/555

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 96 04904 A (DEBIOPHARM) 22 February 1996 (1996-02-22) cited in the application claims 1-5,8	1,5,6,10
X,P	WO 99 43355 A (SANOFI) 2 September 1999 (1999-09-02) claims 1,9-12,15-19,26,27 page 8, line 1 - line 3 page 9, line 12 - line 14	1,5,6,10
A	WO 98 39009 A (SANOFI) 11 September 1998 (1998-09-11) claims	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 April 2000

Date of mailing of the international search report

25/04/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Scarponi, U

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/IB 99/01670

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9604904 A	22-02-1996	AU 2989695 A BR 9508554 A CA 2196922 A CZ 9700379 A EP 0774963 A JP 10508289 T US 5716988 A	07-03-1996 25-11-1997 22-02-1996 11-06-1997 28-05-1997 18-08-1998 10-02-1998
WO 9943355 A	02-09-1999	AU 2632499 A EP 0943331 A	15-09-1999 22-09-1999
WO 9839009 A	11-09-1998	AU 6178198 A HR 980095 A NO 994330 A ZA 9801609 A	22-09-1998 31-12-1998 25-10-1999 08-12-1998